

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-120593

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月12日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>		識別記号	F I		
A 6 1 K	45/06		A 6 1 K	45/06	
	9/06			9/06	G
	9/70	3 4 1		9/70	3 4 1
	31/165	ADA		31/165	ADA
	31/415	AD Z		31/415	AD Z
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 6 頁) 最終頁に続く					
(21) 出願番号	特願平8-273450				
(22) 出願日	平成 8 年 (1996) 10 月 16 日				
(71) 出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満 2 丁目 4 番 4 号				
(72) 発明者	坂辺 勝 大阪府三島郡島本町百山 2-1 積水化学工業株式会社内				

(54) 【発明の名称】 抗真菌外用剤

(57) 【要約】

【課題】 抗真菌効果を増強し、特に水虫などの表在性真菌症の治療を促進する抗真菌外用剤を提供する。

【解決手段】 抗真菌薬（例、クロトリマゾール、トルナフテート）およびタキキニン類放出物質を含有することを特徴とする抗真菌外用剤。および、タキキニン類放出物質がカプサイシン、トウガラシエキスまたはノニル酸ワニルアミドである上記の抗真菌外用剤。剤型としては、軟膏剤、貼付剤など。基剤としては、マクロゴール軟膏、粘着剤としては、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤など。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗真菌薬およびタキキニン類放出物質を含有することを特徴とする抗真菌外用剤。

【請求項2】 タキキニン類放出物質がカプサイシン、トウガラシエキスまたはノニル酸ワニルアミドである請求項1記載の抗真菌外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗真菌外用剤に関し、特に、表在性真菌症の治療のための外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】真菌類が体表の角質や爪に寄生して発症する表在性真菌症に対する治療は、病原の真菌の除去を目的として、主に抗真菌作用をもつ薬物を、液剤や軟膏剤などの外用剤として局所的に投与して行われる。この経皮的に投与されている薬物としては、脂肪酸系、サリチル酸系、含硫有機化合物、タール、抗生物質類、イミダゾール系、その他がある。このうち、イミダゾール系薬物が抗真菌作用の効果が比較的に優れることから汎用されている。

【0003】これらの薬物には、単に外用製剤化して投与するのみならず、真菌の生息する角質層に薬物を大量に到達させるための薬物吸収促進技術（特開平5-306223号公報参照）、組成を改良したり貼付剤化して皮膚への付着時間を持続させる技術（特開平7-242567号公報、特開平7-309755号公報参照）など、薬物の抗真菌作用を最大限に発揮させるための種々の製剤化技術が提案されている。

【0004】しかしながら、その治療効果は必ずしも満足されるものではなく、いわゆる水虫、その他として知られる表在性真菌症は、特に多湿な日本においては、いまだ悩み多い疾病となっている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記問題点を解決するものであり、その目的は、抗真菌効果を増強し治療を促進する抗真菌外用剤を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】請求項1記載の抗真菌外用剤は、抗真菌薬およびタキキニン類放出物質を含有することを特徴とする。

【0007】請求項2記載の抗真菌外用剤は、タキキニン類放出物質がカプサイシン、トウガラシエキスまたはノニル酸ワニルアミドである請求項1記載の抗真菌外用剤である。

【0008】上記抗真菌薬とは、抗真菌作用をもち、外用使用可能な薬物であれば特に限定されないが、例えば、脂肪酸系（ウンデシレン酸など）、サリチル酸系（サリチル酸など）、含硫有機化合物、タール系、抗真菌性抗生物質類（シッカニン、トリコマイシン、ナイス

タチン、ピロールニトリン、バリオチンなど）、イミダゾール系（クロコナゾール、チネコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾール、イソコナゾール、エコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、ミコナゾール、チオコナゾール、ビフォナゾール、ラノコナゾールなど）、チオカルバミン酸系（トルナフテート、ロルシクラートなど）、アリルアミン系（ナフテフィンなど）、ポリエン系（アンフォテリシンBなど）、ベンズアミド系（エキサレミドなど）などが挙げられる。また、これらの薬物は、塩として用いることも可能である。また、これらは、単独で又は2種以上混合して使用できる。

【0009】本発明の抗真菌外用剤中の抗真菌薬の含有量は、抗真菌薬の種類によっても異なるが、0.1~10重量%が好ましく、上記外用剤が、例えば、軟膏剤のような支持体を用いない剤型の場合には、0.5~5重量%がより好ましく、上記外用剤が、例えば、貼付剤のような支持体を用いる剤型の場合、1~8重量%がより好ましい。なお、支持体を用いる剤型の場合、上記の含有量は、支持体を除いた部分（いわゆる、粘着剤中に薬物を溶解または混合分散させたものからなる層；以下、膏体層という）中の含有量である。

【0010】上記タキキニン類放出物質とは、生体においてサブスタンスPなどのタキキニン類の放出を誘導するものであれば特に限定されないが、例えば、カプサイシン；トウガラシエキス；ノニル酸ワニルアミド；カプサイシン、トウガラシエキスおよびノニル酸ワニルアミドなどの誘導体；トウガラシ粉砕物などが挙げられる。これらのうち、カプサイシン、トウガラシエキスまたはノニル酸ワニルアミドが好ましい。

【0011】本発明の抗真菌外用剤中のタキキニン類放出物質の含有量は、上記外用剤が、例えば、軟膏剤のような支持体を用いない剤型の場合には、含有量が低くなると十分な効果が得られ難くなり、高くなると放出されたタキキニン類により炎症などが惹起され易くなるので、一般的に、0.0005~5重量%が好ましく、0.001~0.25重量%がより好ましい。上記外用剤が、例えば、貼付剤のような支持体を用いる剤型の場合、含有量が低くなると十分な効果が得られ難くなり、高くなると放出されたタキキニン類により炎症などが惹起され易くなるので、一般的に、0.0005~20重量%が好ましく、0.001~0.5重量%がより好ましい。なお、支持体を用いる剤型の場合、上記の含有量は、膏体層中の含有量である。

【0012】本発明の抗真菌外用剤の剤型は、特に限定されるものではなく、例えば、基剤中に上記薬物（抗真菌薬、タキキニン類放出物質）を溶解または混合分散させて液状、ゲル状、クリーム状、ペースト状等の形状になされたもの（液剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤等）、基剤中に上記薬物を溶解または混合分散させたも

のを支持体上に展延したもの（パップ剤等）、膏体層を支持体上に展延したもの（プラスター剤、テープ剤等の貼付剤）などが挙げられる。

【0013】上記基剤としては、薬学的に許容しうるものであればよく、液剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤等の基剤として従来公知のものを用いることができ、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、カルボキシメチルデンブアン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン等のポリマー；ミツロウ、オリーブ油、カカオ油、ゴマ油、ダイズ油、ツバキ油、ラッカセイ油、牛油、豚油、ラノリン等の油脂類；白色ワセリン；パラフィン；ハイドロカーボンゲル軟膏（例えば、商品名プラスチベース、大正製薬社製）；ステアリン酸等の高級脂肪酸；セチルアルコール、オクチルドデカノール、ステアリルアルコール等の高級アルコール；ポリエチレングリコール；モノステアリン酸グリセリン；ポリオキシエチレンセチルエーテル；自己乳化型アロピレングリコールモノステアレート、トリエタノールアミン；水などが挙げられる。

【0014】上記基剤に、さらに必要に応じて、薬物の経皮吸収促進剤；薬物を皮膚に保持させる添加剤；酸化防止剤；防腐剤；痒み止め剤または抗炎症剤などが配合されてもよい。

【0015】前記支持体は、その剤型（例えば、パップ剤、プラスター剤、テープ剤等）に応じて適宜選択されるが、薬物が不透過又は難透過性で柔軟なものが好ましく、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル塩化ビニル共重合体、エチレン酢酸ビニル共重合体、エチレン酢酸ビニル酸化炭素共重合体、エチレンブチルアクリレート酸化炭素共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等の樹脂フィルム、アルミニウムシート、織布、不織布など、及びこれらの積層シートが挙げられる。上記樹脂フィルムは発泡していてもよい。また、支持体には、通気のための孔が設けられてもよい。

【0016】前記膏体層に用いられる粘着剤は、皮膚に付着する粘着力を有し薬学的に許容しうるものであればよく、従来公知のものを用いることができ、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤等が挙げられる。また上記支持体上に展延する際には、粘着剤の性状としては、溶剤系、エマルジョン系、ホットメルト系等の任意のものを用いることができる。

【0017】上記アクリル系粘着剤としては、アルキル（メタ）アクリレートの重合体または共重合体などが挙

げられる。上記アルキル（メタ）アクリレートモノマーとしては、例えば、（メタ）アクリル酸ブチル、（メタ）アクリル酸イソブチル、（メタ）アクリル酸ヘキシル、（メタ）アクリル酸オクチル、（メタ）アクリル酸2-エチルヘキシル、（メタ）アクリル酸イソオクチル、（メタ）アクリル酸デシル、（メタ）アクリル酸イソデシル、（メタ）アクリル酸ラウリル、（メタ）アクリル酸ステアリルが挙げられる。また、アルキル（メタ）アクリレートモノマーに、その他の官能性モノマーを共重合させたものも用いられ得る。官能性モノマーとしては、水酸基、カルボキシル基、アミド基、アミノ基、ピロリドン環を有するモノマーが挙げられる。

【0018】上記ゴム系粘着剤としては、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、天然ゴムまたは合成ゴムが挙げられる。上記シリコン系粘着剤としては、ポリメチルシロキサンなどを主成分とする粘着剤が用いられる。

【0019】このような粘着剤の他に、ポリビニルエーテルのような親水性粘着剤も用いられ得る。

【0020】このような粘着剤には、粘着力、安定性、透湿性促進、薬物の皮膚への移行促進などの目的に応じて、テルペン系の樹脂、脂環族系合成樹脂、ロジン系樹脂、ポリブテン類、流動パラフィン、長鎖脂肪酸類、高級アルコール類、カオリン、ベントナイト、酸化チタン、亜鉛華、酸化防止剤、防腐剤、痒み止め剤または抗炎症剤などが配合されてもよい。

【0021】また、膏体層の上には、この層を保護する目的で、剥離紙が貼付されてもよい。

【0022】本発明の抗真菌外用剤の製造方法を説明する。液剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤などについては、それぞれについての従来一般的な製造法と同様である。それぞれ製造法は、薬物の極性、溶解性および基剤の調製方法により異なり、限定されるわけではないが、以下にその例を示す。すなわち、液剤であれば、所定量の抗真菌薬およびタキキニン類放出物質を所定量のエタノールやアロピレングリコール等の溶媒に溶解、分散し、所定量の水と混合して製する。ゲル剤であれば、所定量の抗真菌薬およびタキキニン類放出物質を所定量のエタノールやアロピレングリコール等の溶媒に溶解、分散し、水などに溶解、分散したポリアクリル酸などのゲル化剤と均一に混合し、トリエタノールアミンなどのpH調節剤でゲル化pHに調整して製する。クリーム剤であれば、界面活性剤を溶解した水に抗真菌薬およびタキキニン類放出物質を溶解、分散した後、スクワランなどの油性成分を添加しながら乳化する。また、軟膏剤であれば、例えば、所定量の局方マクロゴール軟膏（ポリエチレングリコール400とポリエチレングリコール4000を等重量%含有する基剤）を加熱して溶解した後、所定量の抗真菌薬およびタキキニン類放出物質などを添加して溶解、分散する。

【0023】貼付剤については、従来の一般的な貼付剤の製造法と同様である。すなわち、膏体層の成分を適当な溶媒に均一に溶解または分散させた膏体液を、支持体上に均一に展延した後、溶媒を除去して製する。また、膏体液を剥離紙上に展延した後、溶媒を除去して膏体露出面に支持体を貼り合わせて製する。あるいは、膏体層の熱溶解成分を熱で溶解させ、全ての成分を均一に混合または分散させた膏体液を、溶解させたまま支持体または剥離紙上に展延して同様に製する。

【0024】本発明の抗真菌外用剤は、通常、液剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤などについては、1日に数回、適量を患部に塗布する。貼付剤の場合は、通常、1日1枚を患部に塗布する。

#### 【0025】

【発明の実施の形態】次に、本発明の実施例を説明する。

(実施例1～15及び比較例1～7)表1に示した所定量(重量%)の日局マクロゴール軟膏をとり、70℃で溶解し、抗真菌薬として、クロトリマゾール、トルナフテートの、表1に示した所定量(重量%)を加え溶解した。その後、70℃で溶解下で、タキキニン類放出物質として表1に示した所定量(重量%)のカブサイシン、トウガラシエキス、ノニル酸ワニルアミドを加えて均一に混合し、冷却して抗真菌外用剤(軟膏剤)を得た。

#### 【0026】

##### 【表1】

(単位：重量%)

		日局マクロ ゴール軟膏	クロトリ マゾール	トルナ フテート	カブサイ シン	トウガラ シエキス	ノニル 酸ワニル アミド	陰性 化率 %
実 施 例	1	99.875	0.1	—	0.025	—	—	93
	2	99.475	0.5	—	0.025	—	—	98
	3	98.975	1.0	—	0.025	—	—	97
	4	99.899	0.1	—	0.001	—	—	70
	5	99.499	0.5	—	0.001	—	—	90
	6	98.999	1.0	—	0.001	—	—	95
	7	98.999	1.0	—	—	0.001	—	93
	8	98.99	1.0	—	—	0.01	—	96
	9	98.9	1.0	—	—	0.1	—	98
	10	99.25	—	0.5	—	—	0.25	91
	11	98.75	—	1.0	—	—	0.25	96
	12	97.75	—	2.0	—	—	0.25	98
	13	99.4	—	0.5	—	—	0.1	72
	14	98.9	—	1.0	—	—	0.1	88
	15	97.9	—	2.0	—	—	0.1	95
比 較 例	1	99.9	0.1	—	—	—	—	48
	2	99.5	0.5	—	—	—	—	62
	3	99.0	1.0	—	—	—	—	75
	4	98.5	—	0.5	—	—	—	46
	5	99.0	—	1.0	—	—	—	56
	6	98.0	—	2.0	—	—	—	69
	7	100	—	—	—	—	—	6

#### 【0027】性能評価

実施例1～15及び比較例1～7で得られた軟膏剤を被験試料として、以下のようにして性能評価した。モルモット背部皮膚(約15cm<sup>2</sup>)を剃毛し、粘着テープで角質層を剥離した後、生理食塩水に懸濁した白せん菌

(*T. mentagrophytes*)  $5 \times 10^5$  個を接種した。接種後の4日目から毎日、被験試料の経皮投与を行った。被験試料は、約45mgを患部(白せん菌の接種部)に均一に塗布し、ガーゼで覆い絆創膏で固定した。塗布開始後、8日目に患部の皮膚を摘出し、摘出

皮膚から、ほぼ均等な皮膚片10個を調整した。これらの皮膚片を1個ずつサブロー寒天平板上に置き(合計10個の平板で試験)、28℃で14日間培養した。以上の操作を各被験試料について繰り返す数3でおこなった(すなわち、試験した総皮膚片としては30個となる)。上記培養終了後、各サブロー寒天平板上での皮膚片からの白せん菌コロニーの生育を観察し、白せん菌コロニーが認められなかった皮膚片の数の、総皮膚片数に対する割合(%)を陰性化率として抗真菌効果の指標とし、表1に示した。

【0028】表1より、抗真菌薬および、タキキニン類放出物質であるカプサイシン、トウガラシエキスを、混合・溶解し、膏体溶液とした。この膏体溶液を、厚さ40μmのポリエチレンフィルム上に、乾燥後の厚さが50μmとなるように塗工し、60℃で約20分間乾燥し、抗真菌外用剤(貼付剤)を得た。

【0029】(実施例16～23及び比較例8～11)表2に示した所定量(重量部)のアクリル系粘着剤(アクリル酸2エチルヘキシル85重量部およびビニルピロリドン15重量部からなる共重合体を20重量%の割合で含有する酢酸エチル溶液)、ミリスチン酸イソプロピル、抗真菌薬としてクロトリマゾールおよびタキキニン

類放出物質としてカプサイシン、トウガラシエキスを、混合・溶解し、膏体溶液とした。この膏体溶液を、厚さ40μmのポリエチレンフィルム上に、乾燥後の厚さが50μmとなるように塗工し、60℃で約20分間乾燥し、抗真菌外用剤(貼付剤)を得た。

【0030】(実施例24～27及び比較例12～15)表3に示した所定量(重量部)のゴム系粘着剤(スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体)、脂肪族飽和炭化水素樹脂、流動パラフィン(表3に示した量の半量)および抗酸化剤(ジブチルヒドロキシトルエン)を配合し、130℃で加熱溶解混合して均一にした後、抗真菌薬としてクロトリマゾールおよびタキキニン類放出物質としてノニル酸ワニルアミドを、流動パラフィン(表3に示した量の半量)に溶解して添加し、均一に混合して膏体を調製した。この膏体を熔融状態のまま、シリコン処理済ポリエチレン被覆紙製の剥離紙の上に展延し、室温になった後に支持体(レーヨン不織布)を重ね合わせて、抗真菌外用剤(貼付剤)を得た。

【0031】

【表2】

(単位：重量部)

		アクリル系 粘着剤	ミリスチン酸 イソプロピル	クロトリマゾール	カプサイシン	トウガラシエキス	陰性化率 %
実 施 例	16	472.5	5	0.5	0.001	—	90
	17	470.0	5	1.0	0.001	—	96
	18	445.0	3	8.0	0.001	—	97
	19	472.5	5	0.5	0.1	—	98
	20	465.0	4	3.0	0.1	—	97
	21	472.5	4	1.0	—	0.001	97
	22	465.0	4	3.0	—	0.01	99
	23	445.0	3	8.0	—	0.1	99
比 較 例	8	472.5	5	0.5	—	—	64
	9	465.0	4	3.0	—	—	68
	10	445.0	3	8.0	—	—	71
	11	475.0	5	—	—	—	3

【0032】

【表3】

(単位：重量部)

		ゴム系 粘着剤	脂肪族 飽和炭 化水素 樹脂	流動パ ラフィン	抗酸化 剤	クロト リマゾ ール	ノニル 酸ワニ ルアミ ド	陰性 化率
実 施 例	24	25	24	50	0.5	0.5	0.1	91
	25	24	23	49	0.5	3.0	0.1	98
	26	22	23	46	0.5	8.0	0.1	99
	27	25	24	50	0.5	0.5	0.3	97
比 較 例	12	24	24	50	0.5	1.0	—	71
	13	24	23	49	0.5	3.0	—	73
	14	23	22	46	0.5	8.0	—	77
	15	24	24	51	0.5	—	—	5

## 【0033】性能評価

実施例16～27及び比較例8～15で得られた貼付剤を被験試料として、以下のようにして性能評価した。モルモット背部皮膚(約15cm<sup>2</sup>)を剃毛し、粘着テープで角質層を剥離した後、生理食塩水に懸濁した白せん菌(*T. mentagrophytes*) $5 \times 10^5$ 個を接種した。接種後の4日目から毎日、被験試料の経皮投与を行った。被験試料は、接種部分を覆うことができるように20cm<sup>2</sup>に整形したものを貼付し、ガーゼで覆い絆創膏で固定した。塗布開始後、8日目に患部の皮膚を摘出し、摘出皮膚から、ほぼ均等な皮膚片10個を調整した。これらの皮膚片を1個ずつサブロー寒天平板上に置き(合計10個の平板で試験)、28℃で14日間培養した。以上の操作を各被験試料について繰り返し数3でおこなった(すなわち、試験した総皮膚片としては30個となる)。上記培養終了後、各サブロー寒天平板上での皮膚片からの白せん菌コロニーの生育を観察し、白せん菌コロニーが認められなかった皮膚片の数の、総皮膚片数に対する割合(%)を陰性化率として抗

真菌効果の指標とし、表2および表3に示した。

【0034】表2および3より、抗真菌薬および、タキキニン類放出物質であるカプサイシン、トウガラシエキスまたはノニル酸ワニルアミドを含有する貼付剤では、抗真菌薬のみを含有する貼付剤と比較して顕著に陰性化率が高く、抗真菌効果が増強されていることがわかる。

## 【0035】

【発明の効果】請求項1記載の抗真菌外用剤の構成は、上述の通りであり、抗真菌薬およびタキキニン類放出物質を含有するので、抗真菌効果を増強し、特に水虫などの表在性真菌症の治療を促進する抗真菌外用剤を提供する。

【0036】請求項2記載の抗真菌外用剤の構成は、上述の通りであり、タキキニン類放出物質がカプサイシン、トウガラシエキスまたはノニル酸ワニルアミドである請求項1記載の抗真菌外用剤であるので、抗真菌効果を増強し、特に水虫などの表在性真菌症の治療を一層促進する抗真菌外用剤を提供する。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 35/78

識別記号

F I

A61K 35/78

R

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **10-120593**

(43)Date of publication of application : **12.05.1998**

---

(51)Int.Cl.

**A61K 45/06**  
**A61K 9/06**  
**A61K 9/70**  
**A61K 31/165**  
**A61K 31/415**  
**A61K 35/78**

---

(21)Application number : **08-273450**

(71)Applicant : **SEKISUI CHEM CO LTD**

(22)Date of filing : **16.10.1996**

(72)Inventor : **HAMABE MASARU**

---

### (54) ANTIFUGAL AGENT FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an antifungal agent for external use capable of enhancing antifungal effect and promoting treatment of superficial mycosis, especially athlete's foot.

**SOLUTION:** This antifungal agent for external use comprises an antifungal medicine (e.g. clotrimazole or tolnaftate) and tachykinins releasing substance. The tachykinins releasing substance is capsaicin, Japanese pepper extract or vanillylamide nonylate. The dosage form includes an ointment or a plaster and the base includes macrogol oitment and the tacky agent includes an acrylic tacky agent or a rubber-based tacky agent.

---

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 19.05.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office



**\* NOTICES \***

**Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

[Claim 1] Antifungal external preparations characterized by containing an antifungal drug and tachykinin released goods.

[Claim 2] Antifungal external preparations according to claim 1 whose tachykinin released goods are capsaicin, capsici fructus extractives, or a nonylic acid WANIRIRU amide.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] Especially this invention relates to the external preparations for the therapy of superficial mycosis about antifungal external preparations.

[0002]

[Description of the Prior Art] The therapy to the superficial mycosis whose symptoms true fungi are [superficial mycosis] parasitic and show on keratin and the pawl of a body surface is performed by prescribing locally for the patient the drug which mainly has an antifungal action for the purpose of removal of the fungus of pathogen as external preparations, such as liquids and solutions and an ointment. As this drug endermically prescribed for the patient, there are a fatty-acid system, a salicylic-acid system, a sulfur-containing organic compound, tar, antibiotics, an imidazole system, and others. Among these, the effect that an imidazole system drug is an antifungal action is used widely from excelling comparatively.

[0003] The drug absorption promotion technology (refer to JP,5-306223,A) for making a drug it only external-preparations-izing to these drugs and not only to medicate them, but arrive at the horny layer which a fungus inhabits in large quantities, and a presentation are improved, or various pharmaceutical preparation-ized technology for demonstrating the antifungal action of a drug to the maximum extent, such as technology (refer to JP,7-242567,A and JP,7-309755,A) of patches-izing and making the adhesion time amount to the skin maintaining, is proposed.

[0004] However, the curative effect is not necessarily satisfied and the so-called athlete's foot and the superficial mycosis known as others serve as a still troubled illness in humid Japan especially.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention solves the above-mentioned trouble and the purpose is offering the antifungal external preparations which reinforce the antifungal effect and promote recovery.

[0006]

[Means for Solving the Problem] Antifungal external preparations according to claim 1 are characterized by containing an antifungal drug and tachykinin released goods.

[0007] Antifungal external preparations according to claim 2 are antifungal external preparations according to claim 1 whose tachykinin released goods are capsaicin, capsici fructus extractives, or a nonylic acid WANIRIRU amide.

[0008] the above-mentioned antifungal drug -- an antifungal action -- having -- external use, although it will not be limited especially if it is an usable drug For example, a fatty-acid system, a salicylic-acids (undecylenic acid etc.) system (salicylic acid etc.), a sulfur-containing organic compound, a tar system, and antifungal antibiotics (siccanin and trichomycin --) imidazole systems (cloconazole --), such as nystatin, pyrrole nit phosphorus, and variotin CHINEKONAZORU, clotrimazole, ketoconazole, isoconazole, Econazole, oxiconazole, sulconazole, miconazole, Thio carbamic acid systems (tolnaftate, RORUSHIKURATO, etc.), such as thio kona ZORU, bifonazole, and lanoconazole, allylamine systems

(NAFUTE fin etc.), polyene systems (amphotericin B etc.), benzamide systems (EKISAREMIDO etc.), etc. are mentioned. Moreover, these drugs can also be used as a salt. Moreover, these are independent, or two or more sorts can use them, mixing.

[0009] Although a content of an antifungal drug in antifungal external preparations of this invention changes also with classes of antifungal drug, 0.1 - 10 % of the weight is desirable, in the case of a pharmaceutical form for which the above-mentioned external preparations do not use a base material like an ointment, 0.5 - 5 % of the weight is more desirable, and, in the case of a pharmaceutical form using a base material [ like patches ] whose above-mentioned external preparations are, 1 - 8 % of the weight is more desirable to it. In addition, in the case of a pharmaceutical form using a base material, the above-mentioned content is a content in a portion (it is called a plaster body layer below layer; that consists of a thing which dissolved or distributed [ mixed ] a drug into the so-called binder) except a base material.

[0010] Although the above-mentioned tachykinin released goods will not be limited especially if emission of tachykinin, such as substance P, is guided in a living body, derivative; capsici fructus grinding objects, such as capsaicin; capsici fructus extractives; nonylic acid WANIRIRU amide; capsaicin, capsici fructus extractives, and a nonylic acid WANIRIRU amide, etc. are mentioned, for example. Capsaicin, capsici fructus extractives, or a nonylic acid WANIRIRU amide is [ among these ] desirable.

[0011] Since inflammation etc. becomes is easy to be caused by the tachykinin emitted when in the case of a pharmaceutical form for which the above-mentioned external preparations do not use a base material like an ointment sufficient effect became is hard to be acquired when a content became low, and it became high as for a content of tachykinin released goods in antifungal external preparations of this invention, generally, its 0.0005 - 5 % of the weight is desirable, and its 0.001 - 0.25 % of the weight is more desirable. Since inflammation etc. becomes is easy to be caused by the tachykinin emitted when sufficient effect became is hard to be acquired when a content became low, and it became high, generally, in the case of a pharmaceutical form using a base material [ like patches ] whose above-mentioned external preparations are, 0.0005 - 20 % of the weight is desirable, and it is more desirable. [ of 0.001 - 0.5 % of the weight ] In addition, in the case of a pharmaceutical form using a base material, the above-mentioned content is a content in a plaster body layer.

[0012] Especially a pharmaceutical form of antifungal external preparations of this invention is not what is limited. The above-mentioned drug (an antifungal drug, tachykinin released goods) is dissolved or distributed [ mixed ] in a basis. For example, a liquid, what was made by configurations, such as the shape of the shape of gel and a cream, and a paste, (liquids and solutions and gel --) Things (cataplasms etc.) which spread a thing which dissolved or distributed [ mixed ] the above-mentioned drug on a base material, a thing (patches, such as a plaster agent and a tape) which spread a plaster body layer on a base material are mentioned into bases, such as cream pharmaceuticals and an ointment.

[0013] That what is necessary is just what can be permitted pharmacologically as the above-mentioned basis Liquids and solutions, gel, A well-known thing can be conventionally used as bases, such as cream pharmaceuticals and an ointment. For example, sodium alginate, gelatin, corn starch, tragacanth gum, Methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, a carboxymethyl cellulose, A dextrin, carboxymethyl starch, polyvinyl alcohol, Sodium polyacrylate, a methoxy ethylene-maleic-anhydride copolymer, Polymer, such as polyvinyl ether and a polyvinyl pyrrolidone; Yellow bees wax, Olive oil, a cacao oil, sesame oil, soybean oil, camellia oil, peanut oil, Fats-and-oils; white vaseline; paraffin, such as beef tallow oil, \*\*\*\*, and lanolin; Hydro carbon gel ointment ; The higher-fatty-acid; cetyl alcohol which is stearin acid etc., (For example, trade name Plastibase, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd. make) Higher-alcohol; polyethylene-glycol; glyceryl monostearate; polyoxyethylene cetyl ether; self-emulsification mold propylene glycol monostearate, such as an octyl dodecanol and stearyl alcohol, triethanolamine; water etc. is mentioned.

[0014] Additive; antioxidant; antiseptics which make the penetration-enhancer; drug of a drug hold to the above-mentioned basis at the skin if needed further; an anti-itch agent or an anti-inflammatory agent may be blended.

[0015] Although said base material is suitably chosen according to the pharmaceutical forms (for example, cataplasms, a plaster agent, a tape, etc.) What has a drug flexible at un-penetrating or difficulty permeability is desirable. For example, cellulose acetate, Ethyl cellulose, polyethylene, polypropylene, a polyvinyl chloride, A vinyl acetate-vinyl chloride copolymer, an ethylene-vinylacetate copolymer, An ethylene-vinyl acetate-1 carbon-monoxide copolymer, an ethylene-butyl acrylate-1 carbon-monoxide copolymer, These laminatings sheets, such as resin films, such as a polyvinylidene chloride, polyurethane, nylon, polyethylene terephthalate, and polybutylene terephthalate, an aluminium sheet, textile fabrics, and a nonwoven fabric, are mentioned. You may be foaming on the above-mentioned resin film. Moreover, a hole for aeration may be prepared in a base material.

[0016] That a binder used for said plaster body layer should just be what has adhesion adhering to the skin and can be permitted pharmacologically, a well-known thing can be used conventionally, for example, an acrylic binder, a rubber system binder, a silicon system binder, etc. are mentioned. Moreover, in case it spreads on the above-mentioned base material, as description of a binder, a thing of arbitration, such as a solvent system, an emulsion system, and a hot melt system, can be used.

[0017] As the above-mentioned acrylic binder, a polymer or a copolymer of alkyl (meta) acrylate etc. is mentioned. As the above-mentioned alkyl (meta) acrylate monomer, butyl acrylate (meta), isobutyl acrylate (meta), acrylic-acid (meta) hexyl, acrylic-acid (meta) octyl, 2-ethylhexyl acrylate (meta), acrylic-acid (meta) iso octyl, acrylic-acid (meta) DESHIRU, acrylic-acid (meta) isodecyl, acrylic-acid (meta) lauryl, and acrylic-acid (meta) stearyl are mentioned, for example. Moreover, what carried out copolymerization of the other functionality monomers to an alkyl (meta) acrylate monomer may be used. As a functionality monomer, a monomer which has a hydroxyl group, a carboxyl group, an amide group, an amino group, and a pyrrolidone ring is mentioned.

[0018] As the above-mentioned rubber system binder, a styrene-isoprene-styrene block copolymer, natural rubber, or synthetic rubber is mentioned. As the above-mentioned silicon system binder, a binder which uses the poly methyl siloxane etc. as a principal component is used.

[0019] A hydrophilic binder like polyvinyl ether may also be used besides such a binder.

[0020] According to the purposes, such as adhesion, stability, moisture permeability promotion, and promotion of shift to the skin of a drug, resin, alicycle group system synthetic resin, rosin system resin, the polybutenes, a liquid paraffin, the long chain fatty acid, the higher alcohol, a kaolin, a bentonite, titanium oxide, a zinc white, an antioxidant, antiseptics, an anti-itch agent, or an anti-inflammatory agent of a terpene system etc. may be blended with such a binder.

[0021] Moreover, on a plaster body layer, a releasing paper may be stuck in order to protect this layer.

[0022] A manufacture method of antifungal external preparations of this invention is explained. About liquids and solutions, gel, cream pharmaceuticals, and an ointment, it is the same as that of a general manufacturing method of the former about each. A manufacturing method changes with the polarity of a drug, solubility, and preparation methods of a basis, and although not necessarily limited, it shows the example below, respectively. That is, if it is liquids and solutions, an antifungal drug and tachykinin released goods of the specified quantity are dissolved in solvents, such as ethanol of the specified quantity, and propylene glycol, and it distributes, and it will mix with water of the specified quantity and will \*\*. If it is gel, it mixes to a gelling agent and homogeneity, such as polyacrylic acid which dissolved an antifungal drug and tachykinin released goods of the specified quantity in solvents, such as ethanol of the specified quantity, and propylene glycol, distributed, dissolved in water etc. and was distributed, and by pH regulators, such as triethanolamine, it will adjust to gelation pH and will \*\*. If it is cream pharmaceuticals, after dissolving an antifungal drug and tachykinin released goods in water which dissolved a surfactant and distributing, it emulsifies adding oily components, such as squalane. Moreover, if it is an ointment, after heating method macrogol ointment of a station of the specified quantity (basis which does same weight % content of a polyethylene glycol 400 and a polyethylene glycol 4000) and dissolving, an antifungal drug, tachykinin released goods, etc. of the specified quantity will be added, and it will dissolve and distribute, for example.

[0023] About patches, it is the same as that of a manufacturing method of the conventional general patches. That is, a solvent is removed and \*(ed) after spreading to homogeneity plaster body liquid

which made a suitable solvent dissolve or distribute a component of a plaster body layer to homogeneity on a base material. Moreover, after spreading plaster body liquid on a releasing paper, a solvent is removed, and to a plaster body exposure, a base material is stuck and is \*\* (ed). Or melting of the thermofusion component of a plaster body layer is carried out with heat, and plaster body liquid which made homogeneity mix or distribute all components is spread on a base material or a releasing paper, with melting carried out, and is \*\* (ed) similarly.

[0024] Antifungal external preparations of this invention will usually apply optimum dose to the affected part several times about liquids and solutions, gel, cream pharmaceuticals, and an ointment on the 1st. In the case of patches, one per is usually applied to the affected part day.

[0025]

[Embodiment of the Invention] Next, the example of this invention is explained.

(Examples 1-15 and examples 1-7 of a comparison) The Japanese station macrogol ointment of the specified quantity (% of the weight) shown in a table 1 was taken, and it dissolved at 70 degrees C, and the specified quantity (% of the weight) shown in the table 1 of clotrimazole and tolnaftate was added as an antifungal drug, and it dissolved. Then, at 70 degrees C, the capsaicin of the specified quantity (% of the weight) shown in a table 1 as tachykinin released goods, capsici fructus extractives, and a nonylic acid WANIRIRU amide were added, it mixed and cooled to homogeneity under melting, and antifungal external preparations (ointment) were obtained.

[0026]

[A table 1]

(単位 : 重量 %)

		日局マクロ ゴール軟膏	クロトリ マゾール	トルナ フテー ト	カプサイ シン	トウガラ シエキス	ノニル 酸ワニ リルア ミド	陰性 化率 %
実 施 例	1	99.875	0.1	—	0.025	—	—	93
	2	99.475	0.5	—	0.025	—	—	98
	3	98.975	1.0	—	0.025	—	—	97
	4	99.899	0.1	—	0.001	—	—	70
	5	99.499	0.5	—	0.001	—	—	90
	6	98.999	1.0	—	0.001	—	—	95
	7	98.999	1.0	—	—	0.001	—	93
	8	98.99	1.0	—	—	0.01	—	96
	9	98.9	1.0	—	—	0.1	—	98
	10	99.25	—	0.5	—	—	0.25	91
	11	98.75	—	1.0	—	—	0.25	96
	12	97.75	—	2.0	—	—	0.25	98
	13	99.4	—	0.5	—	—	0.1	72
	14	98.9	—	1.0	—	—	0.1	88
	15	97.9	—	2.0	—	—	0.1	95
比 較 例	1	99.9	0.1	—	—	—	—	48
	2	99.5	0.5	—	—	—	—	62
	3	98.0	1.0	—	—	—	—	75
	4	99.5	—	0.5	—	—	—	46
	5	99.0	—	1.0	—	—	—	56
	6	98.0	—	2.0	—	—	—	69
	7	100	—	—	—	—	—	6

[0027] It considered as the subject sample, and it is the following, and the performance evaluation of the ointment obtained in the performance-evaluation examples 1-15 and the examples 1-7 of a comparison was made and carried out. Ring worm bacillus  $5 \times 10^5$  suspended in the physiological saline after shaving the guinea pig regions-of-back skin (about 15cm<sup>2</sup>) and exfoliating a horny layer with adhesive tape (T. mentagrophytes) The individual was inoculated. Dermal administration of a subject sample was performed from the 4th every day after inoculation. The subject sample applied about 45mg to homogeneity at the affected part (inoculation section of a ring worm bacillus), and fixed it with the cover adhesive bandage with gauze. The skin of the affected part was extracted after spreading initiation on the 8th, and ten almost equal skin pieces were adjusted from the extraction skin. It placed these one skin piece at a time on the Sabourand-agar-medium plate (it examines with a total of ten plates), and cultivated for 14 days at 28 degrees C. The above actuation was performed by three repeats about each subject sample (that is, as the examined total skin piece, it becomes 30 pieces). Growth of the ring worm bacillus colony from the skin piece on each Sabourand-agar-medium plate was observed after the above-mentioned culture termination, and it was made into the index of the antifungal effect, having used as the rate of negative-izing the rate (%) to a number of a skin piece of the total numbers of skin pieces

with which a ring worm bacillus colony was not accepted, and was shown in a table 1.

[0028] With the ointment containing the capsaicin, the capsici fructus extractives, or the nonylic acid WANIRIRU amide which is an antifungal drug and tachykinin released goods, as compared with the ointment only containing an antifungal drug, the rate of negative-izing is notably high, and a table 1 shows that the antifungal effect is reinforced.

[0029] (Examples 16-23 and examples 8-11 of a comparison) As the acrylic binder (ethyl-acetate solution which contains the copolymer which consists of the 2-ethylhexyl acrylate 85 weight section and the vinyl-pyrrolidone 15 weight section at 20% of the weight of a rate) of the specified quantity (weight section) shown in a table 2, myristic-acid isopropyl, and an antifungal drug, as clotrimazole and tachykinin released goods, it mixed and dissolved and capsaicin and capsici fructus extractives were used as the plaster body solution. On the polyethylene film with a thickness of 40 micrometers, coating of this plaster body solution was carried out so that the thickness after desiccation might be set to 50 micrometers, and it dried for about 20 minutes at 60 degrees C, and antifungal external preparations (patches) were obtained.

[0030] The rubber system binder of the specified quantity (weight section) shown in a table 3 (styrene isoprene styrene block copolymer), (Examples 24-27 and examples 12-15 of a comparison) Aliphatic series saturation hydrocarbon resin, a liquid paraffin (moiety of the amount shown in a table 3), and an anti-oxidant (dibutylhydroxytoluene) are blended. After carrying out heating melting mixing at 130 degrees C and making it homogeneity, as an antifungal drug, as clotrimazole and tachykinin released goods, the nonylic acid WANIRIRU amide was dissolved in the liquid paraffin (moiety of the amount shown in a table 3), and it added, it mixed to homogeneity, and the plaster body was prepared. This plaster body was spread on the releasing paper made of siliconizing finishing polyethylene covering paper with the melting condition, after becoming a room temperature, the base material (rayon nonwoven fabric) was piled up, and antifungal external preparations (patches) were obtained.

[0031]

[A table 2]

(単位 : 重量部)

		アクリル系 粘着剤	ミリス チン酸 イソプ ロピル	クロト リマゾ ール	カブサイ シン	トウガラ シエキス	陰性 化率 %
実 施 例	16	472.5	5	0.5	0.001	—	90
	17	470.0	5	1.0	0.001	—	96
	18	445.0	3	8.0	0.001	—	97
	19	472.5	5	0.5	0.1	—	98
	20	465.0	4	3.0	0.1	—	97
	21	472.5	4	1.0	—	0.001	97
	22	465.0	4	3.0	—	0.01	99
	23	445.0	3	8.0	—	0.1	99
比 較 例	8	472.5	5	0.5	—	—	64
	9	465.0	4	3.0	—	—	68
	10	445.0	3	8.0	—	—	71
	11	475.0	5	—	—	—	3

[0032]

[A table 3]

(単位 : 重量部)

		ゴム系 粘着剤	脂肪族 飽和炭 化水素 樹脂	流動バ ラフィ ン	抗酸化 剤	クロト リマゾ ール	ノニル 酸ワニ リルア ミド	陰性 化率
実 施 例	24	25	24	50	0.5	0.5	0.1	91
	25	24	23	49	0.5	3.0	0.1	98
	26	22	23	46	0.5	8.0	0.1	99
	27	25	24	50	0.5	0.5	0.3	97
比 較 例	12	24	24	50	0.5	1.0	—	71
	13	24	23	49	0.5	3.0	—	73
	14	23	22	46	0.5	8.0	—	77
	15	24	24	51	0.5	—	—	5

[0033] It considered as the subject sample, and it is the following, and the performance evaluation of the patches obtained in the performance-evaluation examples 16-27 and the examples 8-15 of a comparison was made and carried out. Ring worm bacillus 5x10<sup>5</sup> suspended in the physiological saline after shaving the guinea pig regions-of-back skin (about 15cm<sup>2</sup>) and exfoliating a horny layer with adhesive tape (T. mentagrophytes) The individual was inoculated. Dermal administration of a subject sample was performed from the 4th every day after inoculation. A subject sample is 2 20cm so that an inoculation portion can be covered. What operated orthopedically was stuck and it fixed with the cover adhesive bandage with gauze. The skin of the affected part was extracted after spreading initiation on the 8th, and ten almost equal skin pieces were adjusted from the extraction skin. It placed these one skin piece at a time on the Sabourand-agar-medium plate (it examines with a total of ten plates), and cultivated for 14 days at 28 degrees C. The above actuation was performed by three repeats about each subject sample (that is, as the examined total skin piece, it becomes 30 pieces). Growth of the ring worm bacillus colony from the skin piece on each Sabourand-agar-medium plate was observed after the above-mentioned culture termination, and it was made into the index of the antifungal effect, having used as the rate of negative-izing the rate (%) to a number of a skin piece of the total numbers of skin pieces with which a ring worm bacillus colony was not accepted, and was shown in a table 2 and a table 3.

[0034] In the patches containing the capsaicin, the capsici fructus extractives, or the nonylic acid WANIRIRU amide which is an antifungal drug and tachykinin released goods, as compared with the patches only containing an antifungal drug, the rate of negative-izing is notably high, and tables 2 and 3 show that the antifungal effect is reinforced.

[0035]

[Effect of the Invention] The configuration of antifungal external preparations according to claim 1 is as above-mentioned, since it contains an antifungal drug and tachykinin released goods, reinforces the antifungal effect and offers the antifungal external preparations which promote recovery of superficial mycosis, such as athlete's foot, especially.

[0036] Since the configuration of antifungal external preparations according to claim 2 is antifungal external preparations according to claim 1 whose tachykinin released goods it is as above-mentioned and are capsaicin, capsici fructus extractives, or a nonylic acid WANIRIRU amide, it reinforces the antifungal effect and offers the antifungal external preparations which promote recovery of superficial mycosis, such as athlete's foot, further especially.

[Translation done.]